

ANNÉE 1927

THÈSE

N° 177

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

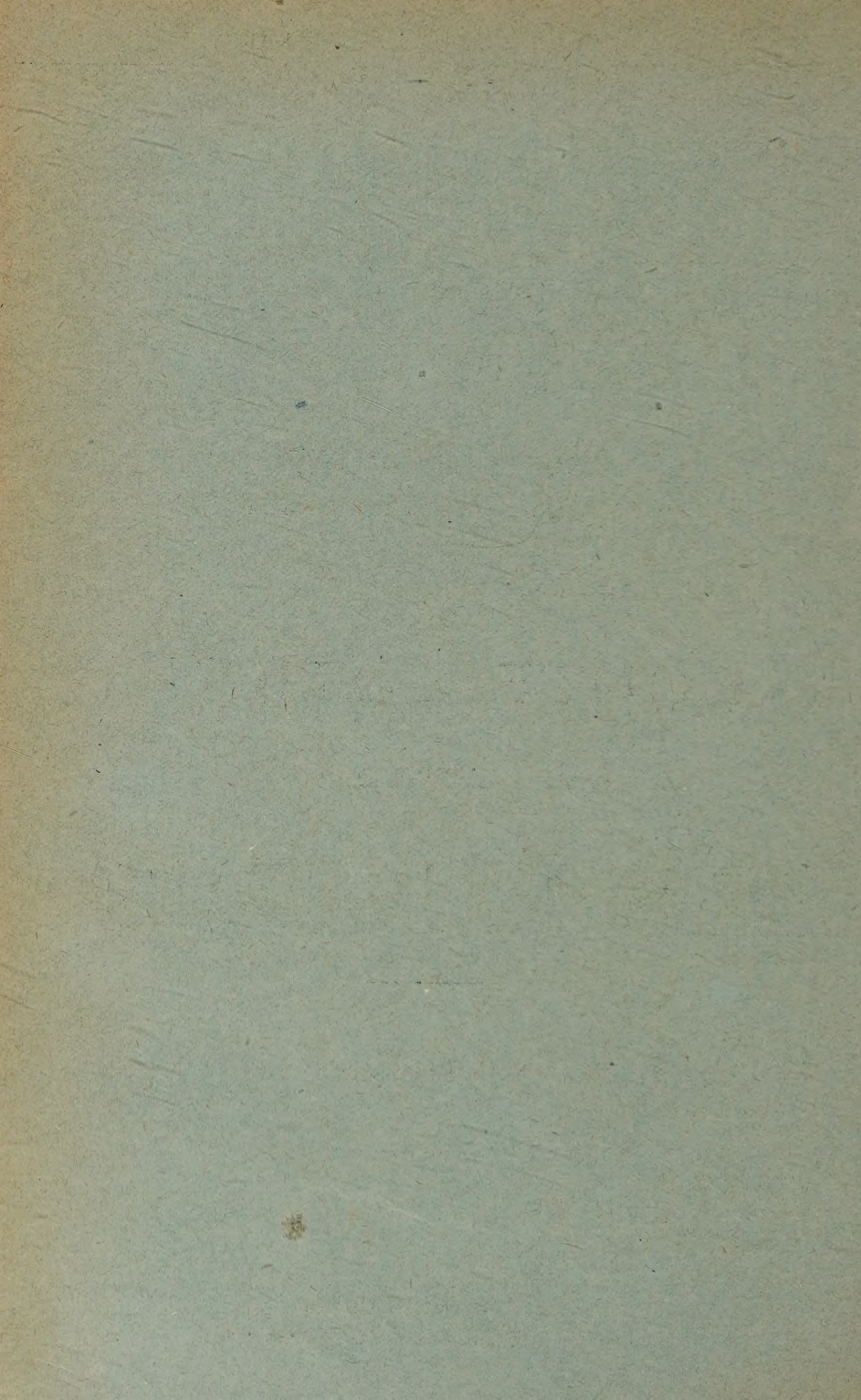
JOSEPH GRUBER

Né le 5 Novembre 1897, à Jassy (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LIPOÏDES

Président de Thèse : M. le Professeur F. BEZANÇON.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JOSEPH GRUBER

Né le 5 Novembre 1897, à Jassy (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LIPOÏDES

Président de Thèse : M. le Professeur F. BEZANÇON.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
PARIS

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROGER

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance..	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des mala-	
dies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET.
	{ HARTMANN.
	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Histologie	BRANCA.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRÉ.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie médicale	FOIX.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Obstétrique	LÉVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MOCQUOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie médicale	RIBIERRE.
Physiologie	RICHET Fils.
Pathologie médicale	TANON.
Obstétrique	VAUDESCAL.
Histologie	VERNE.
Pathologie médicale	VILLARET.
Ophtalmologie.	VELTER.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTNER.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL LAVASTINE
Clinique médicale infantile	LEREBoullet.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique médicale	LÉPER.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A MON AMI WOLF

Assistant au Laboratoire du Professeur Vidal

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERDINAND WIDAL

Professeur de Clinique Médicale

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

*Dans le service duquel nous avons passé le
le meilleur de notre temps d'étudiant,
qui nous a fait le très grand honneur de
nous associer à des recherches scientifi-
ques.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. ABRAMI

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

*Qui nous a constamment guidé de ses con-
seils.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BRULÉ

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAY

Médecin des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOLTRAIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Cochin

A MONSIEUR J. GAUTRELET

Directeur du Laboratoire de Biologie à l'Ecole Pratique des Hautes-Etudes

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. PARHON

Doyen de la Faculté de Médecine de Jassy (Roumanie)

*Auquel nous gardons un respectueux sou-
venir,*

A MONSIEUR HAUDUVOY

Chef de Travaux du Laboratoire de Bactériologie

INTRODUCTION

Au début du XX^e siècle, Overton a attiré l'attention des expérimentateurs sur un groupe de substances qu'il y a cinquante ans Kletziński a dénommé groupe lipoïde. Comme l'indique la dénomination même il s'agit de substances grasses ou analogues aux graisses. A partir de cette date une série nombreuse de recherches ont été entreprises pour étudier la nature, le rôle et l'importance de ces substances. Jusqu'à présent même certains problèmes qui les concernent n'ont pas encore été complètement élucidés, ainsi il règne encore beaucoup d'obscurité sur cette question. Toutefois, un fait paraît acquis : c'est le rôle considérable que ces substances jouent dans les phénomènes biologiques. Certains expérimentateurs vont jusqu'à affirmer même que les lipoïdes sont appelés à jouer un rôle prépondérant égal ou même supérieur aux albumines. Ils accordent aux lipoïdes une importance qui n'a été reconnue jusqu'à présent qu'aux substances albuminoïdes. Malgré tout, le rôle des lipoïdes dans l'immunité a été et est encore l'objet de controverses entre les expérimentateurs. Au contraire, le rôle des lipoïdes dans les sécrétions internes, dans la croissance et le développement de l'organisme est admis par tous les expérimentateurs. Dans notre travail,

nous avons recherché l'effet des lipoïdes dans la tuberculose expérimentale.

Nous exposerons dans le cours de cette thèse les raisons qui nous ont déterminé à rechercher comment se comportent les animaux tuberculisés soumis à un traitement par les lipoïdes extraits de la capsule surrénale. Avant d'entrer dans le développement de notre sujet je tiens à déclarer que celui-ci étant un début scientifique, il présentera forcément quelques faiblesses et quelques lacunes.

CHAPITRE PREMIER

Définition des lipoides

On définit, en général, les lipoides comme étant des substances présentant avec les graisses une certaine analogie et ayant la propriété d'être solubles dans les solvants de celles-ci : alcool, éther, chloroforme, éther de pétrole, benzine, tétrachlorure de carbone, etc...

D'après l'opinion de Linossier cette définition est à la fois trop étroite et trop large. Elle est trop étroite parce qu'il y a des corps qui ne partagent pas la solubilité des graisses, et qui n'en sont pas moins pour cela par leur constitution chimique et par leurs propriétés des substances lipoides, ainsi la sphingomyéline insoluble dans l'alcool et dans l'éther, la lisocythine de Delezenne et Fourneau soluble dans l'eau, est insoluble dans l'éther. Elle est trop large parce qu'elle englobe des substances comme certains alcaloides, par exemple, qui n'ont avec les lipoides aucune analogie ni de constitution, ni de propriété chimique, ni de rôle biologique. Comme conclusion à sa critique, Linossier propose une autre définition, qui est celle-ci : les lipoides sont des corps naturels conte-

nant dans leurs molécules des acides gras ou de la cholestérine et présentant d'ordinaire les propriétés physiques des graisses. Dans une étude récente, sur les lipoïdes, Iscovesco dit ceci :

« Le mot lipoïde a un sens physiologique et ne correspond pas à un groupement chimique bien déterminé, les lipoïdes sont plutôt des entités fonctionnelles qui se sont imposées à nous ». Les définitions et les classifications actuelles des substances de l'organisme qui s'apparentent aux graisses sont tout aussi imparfaites, d'après son opinion, que le furent, par exemple, celle des albumines. La majorité des savants admet la classification des lipoïdes de Ivar Bang :

Première classe : lipoïdes ternaires.

Premier groupe. Lipoïdes ternaires de la série grasse : graisse, acide gras et cire.

Deuxième groupe. Lipoïdes ternaires de la série aromatique : cholestérine éther de la cholestérine.

Deuxième classe : lipoïdes azotés.

Troisième groupe. Lipoïdes phosphorés : phosphatides.

Quatrième groupe. Lipoïdes non phosphorés : cérébrosides.

Troisième classe : Lipoïdes de constitution inconnue. D'après Linossier cette définition fait apparaître nettement l'hétérogénéité des lipoïdes. Résumant nos connaissances sur les lipoïdes, Iscovesco dans l'étude déjà mentionnée, arrive à cette conclusion : les lipoïdes sont des adipoïdes, entendant par cette dénomination un groupe de substances englobant les

graisses vraies, les acides gras, les lipoïdes, la cire, les cholestérides et les cérébrosides. La molécule des lipoïde plus grande que celle des graisses vraies, contient un ou plusieurs radicaux d'acides gras supérieurs, une base azotée variable et caractéristique pour les lipoïdes considérés, quelquefois du soufre ou du phosphore ou les deux en même temps. Pour cette raison même, on a classé les lipoïdes en phosphatides, sulfatides et cérébrosides ces dernières ne contenant ni soufre, ni phosphore. En résumé, pendant que les graisses vraies sont toujours des substances ternaires (C. H. O.), les lipoïdes sont toujours au moins quaternaires (C. H. N. O), et le plus souvent quinternaires (C. H. O. N. P.). D'après Iscovesco, la cholestérine n'est pas un lipoïde mais un adipoïde ternaire.

CHAPITRE II

Rôle des lipoïdes

D'après Mayer et Shaeffer tous les tissus contiennent des lipoïdes, et notamment des lipoïdes phosphorés et de la cholestérine. Overton pensait que les lipoïdes conditionnent tous les échanges cellulaires. On sait aujourd'hui que cette opinion était excessive et que la liposolubilité n'intervient que dans certains phénomènes, comme dans la narcose, par exemple. Le rôle et l'importance des lipoïdes dans l'immunité a été et est encore fortement discuté. La quantité des faits réunis jusqu'à présent sur cette question ne se prête pas à une interprétation cadrant avec les lois générales, actuellement admises.

Comme s'exprime Iscovesco, dans son étude : nulle synthèse là-dessus n'est encore possible. Prenons, par exemple, le phénomène d'hémolyse et voyons comment se comportent les lipoïdes en ce cas. Certains lipoïdes n'hémo lysent pas : d'autres sont hémolytiques. La cholestérine, la lécithine n'hémo lysent pas. Signalons, en passant que basé sur cette action

anti-hémolytique de la cholestérine, on a essayé un traitement de l'anémie. D'autres lipoides, par exemple, ceux qu'on a extrait de certains microbes comme le bacille pyocyanique, le vibron cholérique, *bactérium putridum*, sont hémolytiques. Des lipoides provenant de certains microbes sont toxiques. Injectés sous la peau, ils provoquent des réactions inflammatoires intenses. Mentionnons ici les expériences d'Auclair, qui, injectant aux animaux des lipoides extraits de bacilles tuberculeux est arrivé à provoquer des phénomènes locaux comparables en tout aux phénomènes produits par le bacille tuberculeux. Un fait important à noter, c'est que les réactions indiquées varient d'après le dissolvant qui a été employé pour l'extraction du lipuide, ce qui nous montre la multiplicité des poisons lipoidiques d'un même bacille. Ainsi, l'éthérobacilline est caséifiante, la chloroformobasilline est surtout sclérosante. De même, en ce qui concerne la fixation des toxines, il n'existe pas de lois générales. Certains lipoides peuvent activer ou diminuer l'activité des toxines. La question de savoir si les lipoides peuvent, ou non, être considérés comme antigènes est encore fortement discutée. En résumant, les recherches faites pour éclaircir ce problème, Linossier fait ressortir la confusion qui règne encore sur la valeur antigène des lipoides. Malgré tout, deux faits résultent nettement de toutes ces recherches contradictoires : 1° que les lipoides ne manifestent qu'une force antigénique fort médiocre ; 2° que cette faiblesse d'activité par rapport à l'activité antigénique considérable des albumines permet de

suspecter certains résultats positifs obtenus avec les antigènes lipoïdes. On peut se demander si des traces minimales d'albumine qui ont passé dans les extraits lipoïdes n'ont pas faussé les résultats. Nous reviendrons plus loin sur cette question dans le chapitre réservé aux antigènes lipoïdes et tuberculeux.

Dans la réaction de Bordet-Wasserman, tous les expérimentateurs attribuent aux lipoïdes un rôle considérable. On sait que la réaction de Bordet-Gengou consiste en ce que mettant en contact le sérum d'un animal immunisé, chauffé à 56° (pour détruire le complément), le sérum de cobaye (complément) et l'antigène respectif, celui-ci fixe à la fois la sensibilisatrice et le complément. On s'est demandé si les lipoïdes ne sont pas capables de fixer le complément dans la réaction de Bordet et Gengou. De nombreuses expériences ont été faites dans cette voie. D'après les travaux de Kurt-Mayer, les lipoïdes de certains vers intestinaux seraient capables de fixer la sensibilisatrice existant dans le sang de malades infectés. Thils attribue la même propriété aux lipoïdes du ténia crassicolis. D'autres expérimentateurs ont fait la constatation intéressante que les extraits d'organes et de tissu non syphilitique contenaient des substances chimiques appartenant au groupe lipoïde qui fixe la sensibilisatrice contenue dans le sérum des syphilitiques autant que l'extrait de foie syphilitique. Linossier est très affirmatif là-dessus, pour lui, la réaction de Wasserman a cessé d'être au point de vue théo-

rique une réaction spécifique. L'intervention des lipoïdes dans la réaction de Wasserman est indiscutable.

Pour en terminer avec le rôle des lipoïdes dans les phénomènes d'immunité, il faut signaler que dans le phénomène de l'anaphylaxie même, les lipoïdes, paraît-il, jouent un certain rôle. Ainsi d'après certains expérimentateurs la quantité des lipoïdes contenus dans le sérum tombe brusquement pendant le choc anaphylactique. D'après les mêmes expérimentateurs, une injection préventive de lipoïde préserverait l'animal de l'effet du choc.

CHAPITRE III

Rôle des lipoïdes dans l'infection tuberculeuse

Parmi tous les microbes connus, le bacille tuberculeux est celui qui contient la plus grande quantité d'acide gras libre, de lipoïdes et de cire. C'est à eux qu'il est redevable de ses propriétés acidorésistantes. La quantité de substances grasses extractibles qu'il contient varie d'après les dissolvants employés, par les expérimentateurs. D'après Aronson, cette proportion serait de 20 à 25 %; d'après Géaxe, de 35,2 jusqu'à 40,4 %. La valeur antigénique des lipoïdes extraits du bacille tuberculeux a été fortement discutée comme, en général, la valeur antigénique de tous les autres lipoïdes. D'après Wasserman et Citron, Bruck-Valée, Seligmann et Pincus, la valeur immunisante des lipoïdes bacillaires serait nulle. Au contraire, Deycke et Much et Klenschmit, Dailman, Momajack, Sieber et Metalnikov, Kurt-Mayer affirment avoir obtenu des anticorps chez les animaux auxquels ils ont injecté ou ont fait ingérer, soit de la cire tuberculeuse, soit de la lécithine pure en solution de 10 % dans l'huile d'olive. Il faut mentionner ici Calmette qui expérimentant sur des bovi-

dés, a nié catégoriquement l'action immunisante de ces lipoides, à la suite d'une série de recherches. Much et Luschke reviennent de nouveau sur cette question et maintiennent non moins catégoriquement leur affirmation antérieure, pour eux les anticorps tuberculeux seraient constitués par un mélange de « antialbumine et antigraisse bacillaire ». Chacun de ces groupes d'anticorps aurait une action spécifique antituberculeuse. Comme nous le voyons les résultats contradictoires obtenus par les expérimentateurs sont encore loin d'être tranchés. Calmette a recherché quel est le rapport entre les lipoides et l'infection tuberculeuse. En se basant sur la propriété que confère un sérum contenant de la lécithine au venin de cobra d'hémolyser les hématies lavés, il a titré approximativement la quantité de lécithine contenue dans le sérum en mesurant la quantité de sérum capable d'activer un poids déterminé de venin. La conclusion à laquelle il arrive est la suivante : les sérums humains ou des animaux tuberculeux (non cachectiques) contiennent une proportion importante de lécithine décelable par la réaction indiquée ci-dessus, tandis que le sérum humain ou des animaux de même espèce, mais provenant d'individus sains, ne contient pas de lécithine. En continuant la série de leurs recherches dans cette voie, Calmette et ses collaborateurs Massol et Guérin ont constaté que certains animaux possèdent un sérum lécithifère. En ordre décroissant, il cite : le cheval, le chien, la souris, la chèvre, le mouton, le lapin. Or, ces espèces d'animaux sont justement celles qui sont le plus difficilement tuber-

culisables. Au contraire, le sérum des cobayes est très pauvre en lécithine. Celui du porc, du veau et du bœuf sain, celui de l'homme sain et du nouveau-né n'en contiennent pas du tout. Or, ces espèces sont justement les plus facilement tuberculisables. En continuant l'étude comparative du sang chez les bovidés sains et malades, Calmette arrive à la conclusion suivante : Alors que chez les animaux en puissance d'une lésion tuberculeuse non fébrile, le sérum contient une substance lécithifère capable d'activer le venin de cobra. Au contraire, chez les bovidés hyperthermiques et cachectiques, la lécithine disparaît totalement. Comme nous le voyons, la présence de lécithine dans le sang correspondrait à une évolution bénigne de la maladie tandis que la disparition de la lécithine répondrait à une aggravation. Néubauer et Seiffert ont confirmé la valeur de la réaction d'activation chez le bœuf rendu tuberculeux expérimentalement (1). Neisser a constaté, de son côté, que chez le cobaye, l'augmentation de la quantité de lécithine dans le sérum coïncide avec la présence des lésions tuberculeuses. En résumé, toutes les recherches faites dans cet ordre d'idée Calmette conclut que l'activation du venin de cobra par le sérum d'un animal quelconque indique une décharge de lécithine ou de lipoides, en général, dans le sang de cet animal. On admet aujourd'hui que dans l'infection tuberculeuse, cette décharge est manifestement fréquente, elle apparaît liée à des lésions de capsules surrénales, lésions,

(1) Voir plus loin.

que l'intoxication tuberculinique reproduit. Une autre voie dans laquelle se sont engagés les expérimentateurs est l'étude du pouvoir lipolytique chez les animaux tuberculisés en comparaison avec ce qui se passe chez les animaux sains, ainsi que les variations quantitatives de la lipase chez les hommes malades de tuberculose. Grinew expérimentant sur des animaux arrive à la conclusion que la diminution de la lipase dans la tuberculose chronique est considérable elle atteint pour certains organes comme le foie, par exemple 60 $\frac{0}{100}$. Pismatchewski a étudié les variations quantitatives de la lipase sur des centaines de malades tuberculeux des hôpitaux de Pétrograd. Les résultats auxquels il est arrivé sont les suivants : tandis que chez les individus sains le pouvoir lipasique, est de 13-14, il descend à 4 et même à 2,5 chez les malades présentant des lésions graves. Quand l'état du malade s'améliore, on observe d'après lui, un relèvement de l'énergie lipasique. D'autres expérimentateurs et, en particulier, N. Kotchaew sont arrivés au même résultat. Il est intéressant de noter que le sérum de l'homme et du chien ont approximativement quatre fois plus riche en lipase que le sérum du cobaye et Calmette se demande si ce n'est pas à cette circonstance que le cobaye est redevable de sa grande sensibilité envers l'infection tuberculeuse.

En partant de ces faits, les expérimentateurs se sont demandés, s'il n'y aurait pas moyen d'augmenter le pouvoir lipasique du sérum des animaux tuberculeux, soit en leur fai-

sant ingérer des graisses ou des lipoïdes comme la cholestérine, la lécithine, etc..., les recherches entreprises avec la lécithine et avec d'autres lipoïdes ont amené Calmette à constater que les animaux traités de cette façon, ne présentaient pas une résistance plus grande à l'infection tuberculeuse que les témoins, malgré l'augmentation de l'énergie lipolytique du sérum à la suite du traitement. Abderhalden et Kapfberg n'ont pas réussi à la suite d'un traitement lipoïdique d'augmenter l'énergie lipolytique du sérum; au contraire, Bergel prétend être arrivé à augmenter la proportion de la lipase dans les tissus et dans le sang par les injections intra-péritonéales de lécithine. Jobling et Bull ont obtenu une lipase strictement spécifique pour les lipoïdes du jaune d'œuf de poule et seulement pour ce lipoïde. Il est à peine besoin d'ajouter que la question est encore controversée.

CHAPITRE IV

Rôle des lipoides dans le développement général de l'organisme et son rapport avec les sécrétions internes

Les recherches de W. Stepp suivies de celles de Hopkins ont démontré qu'il eut impossible de conserver la vie d'un animal ou d'obtenir le développement d'un jeune avec un régime rigoureusement exempt de lipoides. Les expériences de Neville, Mendel, Heubner, etc..., ont confirmé les recherches de W. Stepp. Morax a constaté des lésions de la cornée chez les enfants nourris exclusivement avec des végétaux ne contenant pas de lipoides.

Des cas nombreux d'ostéomalacie ont été remarqués chez des enfants nourris de la même façon. Tous ces cas ont été guéris par un traitement d'huile de foie de morue. D'après Incovesco, ces guérisons sont dues aux lipoides que contient l'huile de foie de morue. Des expérimentateurs se sont demandé quelle est l'influence qu'un lipuide déterminé exerce sur un organe déterminé. En d'autres termes, existe-t-il des lipoides spécifiques pour un organe déterminé ?

Parhon et Dimitresko et ensuite Isopesco ont montré que l'administration d'un lipoïde ovarien ou testiculaire à un jeune lapin provoque, après un certain intervalle, une hypertrophie des organes génitaux : ovaire et utérus, ou testicules. D'après Parhon, les lipoïdes testiculaires contiendraient les principes actifs de la glande génitale. Après lui, Isopesco détermine avec les lipoïdes thyroïdiens une augmentation du volume de la thyroïde. Les lipoïdes du cœur, du foie, du rein, des surrénales, donneraient des résultats analogues à ceux mentionnés plus haut. D'après les expérimentateurs qui se sont occupés de la question, l'insuffisance de sécrétion interne ne serait dans maints cas qu'une insuffisance lipoïdique de la glande. Dans certains cas, nos organes, dit Isopesco, n'étant pas capables de faire la synthèse des lipoïdes que l'organisme leur demande, il faut que nous la leur fournissions toute faite. Nous étant servi dans nos expériences des lipoïdes surrénaux, nous tenons à faire ici une description sommaire de cette glande.

La glande surrénale se compose d'une enveloppe fibreuse mince, composée de fibres conjonctives ; d'une substance corticale constituée essentiellement de cordons cellulaires pleins, les cordons corticaux sont en rapport intime avec les capillaires sanguins. Les cellules de ces cordons ont un noyau rond ou ovalaire, occupant le centre de la cellule et un protoplasma clair ou chargé de granulation alors que la glande est en pleine activité. Les produits de sécrétion de cette région sont de deux sortes :

- a) Les graisses,
- b) Les pigments.

La graisse est une graisse phosphorée, ou de la lécithine et de la cholestérine. Elle se dispose dans la cytoplasma sous la forme de petites granulations, de gouttelettes plus ou moins volumineuses. Ces gouttelettes se trouvent dans toutes les cellules de la corticale, d'où le nom de substance lipogène que Laguese a donné à la couche corticale. Les pigments se présentent comme des granulations jaunes ou brunes absolument incolores et insolubles dans les solvants ordinaires.

La troisième zone, la substance médullaire, se compose d'un système de cordons cellulaires fortement anastomosés entre eux. Le principe actif de la sécrétion médullaire, c'est l'adrénaline. D'après les recherches d'Oppenheim, Loeper, Moschine, il résulte que dans les intoxications par des poisons métalliques et surtout par des poisons microbiens, il se produit des modifications dans la substance corticale concernant la quantité des lipoïdes.

Les lipoïdes surréniaux fixent et neutralisent in vitro les toxines; Mayer a montré que le venin de cobra mélangé à une émulsion de l'écorce surrénale diminue considérablement la toxicité; d'après Eliot la toxine diphtérique n'est pas influencée par les lipoïdes. Eliot et Toucket en comparant le poids des surrénales chez les différents animaux, ont trouvé que le volume des surrénales augmente en même temps avec le poids du corps et le développement de la musculature et ils affirment que la croissance est conditionnée par l'augmenta-

tion du volume de l'écorce surrénale. Un fait intéressant à noter que l'hypernéphrome donne comme signe clinique un développement prématuré du corps un système pileux développé, la lipose et la puberté précoce. En opposition avec ce type clinique, Gilford a décrit sous le nom de progéria un syndrome caractérisé par l'absence presque totale du système pileux, et atrophie des tissus adipeux et musculaire et la sénilité précoce complète le tableau. L'opinion des endocrinologistes est que tous ces troubles sont dus exclusivement à l'écorce surrénale et non pas à la substance médullaire, l'asthénie caractéristique de la maladie d'Addison disparaît pour quelque temps par l'ingestion de surrénale. La lésion des capsules surrénales dans la tuberculose chronique est extrêmement fréquente. L'infection chronique peut se manifester sous forme de tubercules isolés. Quelquefois, on constate une périssurrénalité en-dessous, le tissu de la capsule surrénale se caséifie; quelquefois on constate la formation d'abcès. Sésari, puis Poncet et Leriche, Mihit et d'autres cliniciens ont attiré l'attention sur une lésion plus fréquente caractérisée par la transformation scléreuse de la glande.

Dans ces lésions, on ne trouve ni granulocytes, ni bacille de Koch. Il est intéressant de noter que les injections de tuberculine produisent chez les animaux tuberculeux des altérations analogues. C'est à ces lésions plus ou moins profondes de la glande surrénale qui s'observent comme nous l'avons vu fréquemment chez les tuberculeux chroniques que

les cliniciens attribuent certains troubles que présentent ces malades, comme par exemple, l'asthénie, la tendance au collapsus, l'hypotension, la sensation de froid d'après Chauffard, Laroche et Grigout, une partie de la cholestérine de l'organisme serait produite par les capsules surrénales.

Dans la tuberculose, on a constaté une diminution de la quantité de cholestérine des surrénales.

Mulon et Porack étudiant les surrénales de lapins injectés avec du bacille d'Eberth ont constaté une diminution quantitative des lipoides dans les surrénales.

CHAPITRE V

Avant d'exposer les expériences faites par nous, récapitulons sommairement les rapports constatés par les expérimentateurs entre les lipoides et l'infection tuberculeuse et le rôle que jouent les lipoides de la glande surrénale dans le développement général de l'organisme aussi bien que dans les infections.

1° Calmette, Massol et Guérin ont constaté que les animaux dont le sérum est plus riche en lécithine présentent une résistance plus grande envers l'infection tuberculeuse que les animaux dont le sérum est pauvre en lécithine. Les mêmes auteurs constatent que la diminution et la disparition des lipoides du sérum correspondent à une aggravation au cours de la tuberculose.

2° Grinew et après lui d'autres expérimentateurs ont trouvé que le pouvoir lipolytique de l'organisme diminue considérablement dans les états graves de tuberculose, de même que les animaux pauvres en lipase sont les plus exposés à l'infection tuberculeuse.

3° Jobling, Bull ont montré que le pouvoir lipolytique augmenterait par les injections faites avec des lipoides.

4° Dans l'infection tuberculeuse, on a constaté fréquem-

ment l'insuffisance surrénale et notamment une diminution quantitative des lipoides de l'écorce.

5° D'après de nombreux auteurs, les lipoides surrénaux jouent un rôle important dans le développement général de l'organisme et notamment du système musculaire. D'après les mêmes auteurs, à côté de la sécrétion adrénalique, il faut considérer comme très importante la sécrétion lipoïdique de la glande surrénale. Dans les symptômes d'insuffisance surrénale qu'on rencontre souvent dans la tuberculose, la sécrétion lipoïdique de la glande doit être aussi prise en considération.

CHAPITRE VI

Expériences

Vingt cobayes ayant chacun un poids approximatif 300-350 ont été divisés en deux groupes de dix. Cinq animaux du premier groupe ont été soumis pendant cinq semaines à un traitement lipoïdique. Chacun de ces cinq cobayes a reçu pendant les cinq semaines une injection de lipoïde surrénale (extrait éthéré total des capsules surrénales préparé par le chimiste, Docteur Dimitresco) par dose de 20 centigrammes tous les deux jours. L'extrait était dilué dans de l'eau distillée. Après cinq semaines de traitement, on a inoculé aussi bien les animaux soumis au traitement lipoïdique, que les cinq autres cobayes de la première série. Ces cinq cobayes ont été considérés comme témoins. En même temps, nous avons inoculé dix cobayes dont le traitement lipoïdique a commencé du jour même de la tuberculisation. Le traitement lipoïdique était le même, c'est-à-dire une injection de 20 centigrammes de lipoïdes tous les deux jours. Les cobayes qui ont été traités préventivement par des lipoïdes surrénaux ont continué de recevoir le même traitement lipoï-

dique après leur inoculation par le bacille de Koch. Pour inoculer une quantité approximativement égale de bacilles, nous avons fait une émulsion homogène de bacilles. Nous avons suivi pour cela la technique indiquée par Calmette. Pour peser les bacilles, nous avons prélevé avec une spatule de platine stérilisé une petite quantité de culture que nous avons déposée sur un petit carré de papier filtre stérile. La pesée a été faite avec une balance de précision. Nous avons pesé dix milligrammes de culture de bacille de Koch sur de la pomme de terre glycinée. Les bacilles prélevés sur le papier filtre ont été mis dans un mortier d'agate stérilisé et ensuite émulsionnés au moyen d'une solution stérile de carbonate de soude à 1 pour 10.000 que nous avons fait tomber goutte à goutte avec une pipette. Pour rendre l'émulsion homogène et stable nous avons ajouté deux ou trois gouttes de bile de bœuf stérilisée. Pour éliminer les grumeaux on vide l'émulsion dans un verre stérilisé et on la laisse pendant une demi-heure pour que les grumeaux se déposent puis après on décante le liquide opalescent au fond du verre qui surnage. C'est ce liquide que nous avons utilisé pour nos dilutions. En tenant compte qu'un milligramme de culture soluble de bacille de Koch sur pomme de terre glycinée, contient approximativement 40.000.000 de bacilles, pour garder en vie un temps assez long nos animaux, nous avons fait des dilutions telles que dans un centimètre cube d'émulsion, nous ayons une moyenne de 2.000.000 bacilles c'est-à-dire 0 mil. 05 de culture. L'injection a été faite par voie intra-péritonéale,

d'après la technique indiquée par Calmette : « Le cobayé étant immobilisé par un aide sur un appareil à contention, le ventre dirigé horizontalement en haut, on coupe les poils avec un ciseau courbé un peu à droite ou à gauche de l'ombilic, sur une étendue de deux ou trois centimètres carrés.

On lave cette surface avec un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther, ou bien on badigeonne de teinture d'iode, on attend quelques instants et on pique verticalement la peau d'un coup sec en faisant pénétrer l'aiguille d'environ un centimètre dans la cavité péritonéale. On s'assure que la pointe est mobile en tous sens, on pousse doucement l'injection et on retire brusquement l'aiguille. On touche de nouveau la petite plaie à l'alcool-éther ou à la teinture d'iode, et l'animal est rendu à la liberté ».

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Cobayes soumis au traitement préventif avec des lipoides. Pendant 5 semaines, à raison de 20 cgr. d'extrait tous les 2 jours, et traitement continué de la même façon après l'inoculation avec le B. K.					Cobayes dont le traitement lipoidique a commencé le jour même de l'inoculation avec la tuberculose. Même traitement, c'est-à-dire 26 cgr. d'extrait tous les deux jours.					Les cobayes témoins				
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
32 j	28 j	41 j	13 j	58 j	38 j	66 j	41 j	29 j	20 j	53 j	27 j	48 j	25 j	16 j
					6	7	8	9	10					
					44 j	36 j	39 j	53 j	27 j					

Les autopsies des animaux n'ont montré aucune différence chez les animaux traités et chez les animaux témoins. Tous ont présenté les lésions typiques de tuberculose et de même gravité : péritonite adhésive, éruption de granulations tuberculeuses aux viscères abdominaux, sur l'épiploon, aux viscères thoraciques, avec engorgement et parfois caséification des ganglions rétro-sternaux.

CONCLUSIONS

1° Les substances dites lipœides sont indispensables à l'organisme et ont un rôle considérable dans les phénomènes de croissance et de nutrition.

2° On peut affirmer que les lipœides jouent un rôle dans certains cas, au cours des phénomènes d'immunité.

3° Dans l'infection tuberculeuse, on observe des modifications quantitatives des lipœides de sérum de certains organes.

4° De nos propres recherches, il ne résulte aucune différence dans la façon de comporter vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, des cobayes traités, avec des lipœides de l'écorce surrénale ou des animaux témoins; les animaux traités étant morts dans les mêmes conditions et approximativement dans le même délai de temps que les témoins.

Vu le Doyen,
ROGER.

Vu le Président,
F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

LOWENSTEIN. — *Vorlesungen uber Tuberkulose*, 1920.

CALMETTE. — Infection bacillaire et tuberculose, 1922.

PARNON et DIMITRESKO. — Lipoides des glandes génitales,
leur action sur les animaux châtrés, 1914.

G. LINOSSIER. — Les lipoides dans l'infection et dans l'im-
munité, 1920.

ISCOVESCO. — Les lipoides. *La Presse Médicale*, 1922.

E. BANG. — Bng. *Précis de Biochimie*, 1919.

BIEDL. — Innere Sekretion.
